

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23500397

研究課題名(和文) 視床-視床網様核-大脳皮質のループ回路が構成する感覚情報処理機構の解明

研究課題名(英文) Organization of sensory processing in thalamocortical loop circuits connected with thalamic reticular nucleus

研究代表者

木村 晃久 (Kimura, Akihisa)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20225022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：動物(麻酔したラット)実験を施行し、大脳皮質と視床が構成するループ回路網の感覚情報処理と伝達を制御する視床網様核で、聴覚、視覚、体性感覚入力干渉することを解剖学的、電気生理学的に示した。干渉は異種感覚情報の統合に関与する高次視床核のみならず、特定種の感覚情報処理に関与すると考えられていた1次視床核に投射する2種類の視床網様核細胞で発生する。また、2種類の視床網様核細胞が特異なバースト活動特性で聴覚及び視覚の情報処理を制御する神経機構が存在すること、干渉を仲介する求心性連絡が存在することを示した。更に、機能が聴覚情報処理に特化する1次視床核細胞の聴覚反応に体性感覚が影響することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Anatomical and electrophysiological studies of animals (anesthetized rats) have revealed cross-modal interactions of auditory, visual and somatosensory inputs in the thalamic reticular nucleus (TRN) that regulates sensory processing and transmission in the thalamocortical loop circuitry. The interactions take place not only in TRN cells projecting to higher-order thalamic nuclei involved in multisensory integration but also in those projecting to first-order thalamic nuclei so far assumed to be dedicated only to information processing of a given sensory modality. It was also indicated that there exist neural organization that regulates auditory and visual processing based on distinct properties of burst spiking of the two types of TRN cells and afferent connections that mediate cross-modal sensory interactions. Further, studies have revealed somatosensory influence on auditory response of first-order thalamic nucleus cells of which function is specialized for auditory processing.

研究分野：神経科学

キーワード：視床網様核 視床核 大脳皮質 聴覚 視覚 体性感覚 感覚統合 注意

## 1. 研究開始当初の背景

大脳皮質-視床の機能連関は、感覚を構成する高次神経メカニズムの要である。大脳皮質と視床(核)から興奮性入力を受け抑制性投射を視床(核)に送り視床(核)の感覚情報処理と大脳皮質-視床間の情報連絡をゲートコントロールする視床網様核の機能は、注意、知覚を制御する神経メカニズムで、その機能障害は統合失調症などの精神-神経疾患に深く関与する可能性がある。研究開始当初、聴覚システムをモデルとする大脳皮質聴覚野と視床核、視床網様核が構成するループ回路に関する研究で、ループ回路にはトノトピーに基づいて特定の周波数の音情報(末梢からの音入力)を処理する回路、ループ回路の動作を受け聴覚情報を処理する回路が存在することを示唆する研究知見があった。

加えて、予備的な研究で、(1)視床網様核の細胞の聴覚反応は、視覚あるいは体性感覚刺激で変化する、(2)視床網様核の聴覚細胞の音圧と周波数に関する反応特性は、音入力に直接誘発する1次反応(オンセット反応)と細胞膜特性とループ回路のシナプス入力に誘発する2次反応で乖離すること、(3)視覚の1次視床核(外側膝状核)に投射する視床網様核の細胞と2次視床核(後外側核)に投射する細胞は比較的強いバースト活動と弱いバースト活動の対照的な反応特性を示すことが示唆された。

本研究では、予備的な研究で示唆された異種感覚入力の干渉、細胞の特異な感覚反応特性、1次と2次感覚反応の特異性を視床網様核と視床核で検証し、視床-視床網様核-大脳皮質が構成するループ回路の機能と解剖の解明を進めた。

## 2. 研究の目的

視床網様核、視床核の単一細胞の感覚反応特性と解剖的事象の関連を調べ、視床-視床網様核-大脳皮質が構成するループ回路の機能解剖を明らかにする。ループ回路には、特定種の感覚情報を処理する1次視床核と大脳皮質1次感覚野が構成するシステムと特定種の感覚情報処理に加え異種感覚情報の統合にも関与する高次視床核と大脳皮質2次感覚野が構成するシステムが含まれ、視床網様核には、1次視床核と高次視床核に投射して2つのシステムそれぞれの感覚情報処理を制御する細胞群が存在する。

異種感覚の干渉と感覚反応特性に関する2つのシステムの特異性に焦点を当て、(1)視床網様核細胞の1次、2次感覚(聴覚、体性感覚、視覚)反応における異種感覚入力の相互干渉と解剖的事象(細胞分布と神経軸索投射のターゲット)、(2)1次あるいは高次視床核に投射する視床網様核細胞の感覚反応(バースト活動に注目する)の特異性、(3)内側膝状核腹側亜核(聴覚の1次視床核)と内側膝状核背側亜核、内側亜核及び膝上核(聴覚の高次視床核)細胞の1次、2次感覚

反応の反応特性と異種感覚刺激による聴覚反応の変化を調べ、更に、(4)聴覚細胞が分布する視床網様核の領域(聴覚セクター)の求心性連絡を検索し、聴覚セクターのトノトピーに基づく音情報処理や異種感覚入力の干渉に関与する解剖学的構造を調べ、ループ回路の機能解剖を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 視床網様核と視床核細胞の感覚反応に関する研究

麻酔した動物(ラット)の視床網様核と聴覚及び視覚の視床核で、細胞近傍記録-染色法により、単一細胞から感覚反応を記録し、細胞を染色して細胞の位置、神経軸索投射のターゲットを同定、感覚反応特性と解剖的事象の関連性を解析する。

視床網様核では、音(白色雑音)と光(白色LED)刺激、音と皮膚刺激(後脚の電気刺激)、光と皮膚刺激の3種類のペアの刺激に対する感覚反応を解析する3つの実験を行う。いずれの実験でも、ペアのいずれかの刺激にのみ反応するUnimodal cell(聴覚、視覚、体性感覚細胞)といずれの刺激にも反応するBimodal cellを検出し、Unimodal cellでは反応を誘発しない他方の感覚刺激(他覚の閾値下入力)による感覚反応の変化の有無と変化の仕方を、Bi-modal cellでは種々の時間差で与えた2種類の刺激に対する感覚反応の干渉を解析する。細胞にバイオサイチン、あるいは、ニューロビオチンを電気泳動的に注入し細胞を標識する。標識した細胞をABC(avidin-biotin-complex)法で可視化し、細胞の位置、神経軸索投射のターゲット(1次あるいは高次視床核)を明らかにする。視床網様核細胞を1次あるいは高次視床核に投射する2種類の細胞に分類し、異種感覚入力による感覚反応の変化、干渉を2種類の細胞で比較する。

視床網様核の聴覚と視覚細胞については、感覚反応と自発活動に出現するバースト活動(スパイク間隔が10ms未満のスパイクトレイン)の特性(バーストの出現頻度、バーストの強度を規定するバースト内のスパイクの数と密度)を解析し、バースト活動と神経軸索投射のターゲット(1次あるいは高次視床核)との関連性を調べる。

聴覚の視床核では、白色雑音に対する聴覚反応の皮膚刺激(後脚の電気刺激)による変化の有無と変化の仕方を解析する実験を行う。反応強度、潜時、バース活動について、1次(オンセット)と2次反応の変化を明らかにし、聴覚の1次視床核(内側膝状核腹側亜核)と高次視床核(内側膝状核背側、内側亜核及び膝上核)で体性感覚入力による聴覚反応の変化を比較する。

(2) 視床網様核の聴覚セクターの求心性連絡に関する研究

麻酔した動物(ラット)の視床網様核で聴覚細胞が分布する聴覚セクターを音反応で

同定し、バイオサイチンを聴覚セクターに電気泳動的に注入、神経軸索を逆行染色して、聴覚セクターの求心性連絡を明らかにする。

聴覚セクターの数カ所から逆行染色を行い、視床核と大脳皮質領域で染色された細胞の分布を調べ、求心性連絡のトポグラフィと聴覚視床核と大脳皮質聴覚野に展開するトノトピーとの関連性を検討する。加えて、聴覚以外の感覚情報を聴覚セクターに送る視床核と大脳皮質領域を検索する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 視床網様核における異種感覚の干渉

聴覚細胞が視床網様核の尾側腹側部に、視覚細胞が尾側背側部に、体性感覚細胞が聴覚細胞の分布する領域の吻側に分布して、それぞれの感覚領域(セクター)を視床網様核に構成した。音と光刺激(聴覚細胞 73 個、視覚細胞 54 個を含む総数 137 細胞)あるいは光と皮膚刺激(視覚細胞 88 個、体性感覚細胞 28 個を含む総数 122 細胞)をペアとする実験では、Bimodal cell は極めて少なく(視覚-聴覚細胞 3 個、視覚-体性感覚細胞 1 個)、特異な分布を認めなかった。一方、音と皮膚刺激をペアとする実験(聴覚細胞 85 個、体性感覚細胞 15 個を含む総数 129 細胞)では Bimodal cell は比較的多く(22 個)、聴覚細胞と体性感覚細胞が分布する境界領域に分布した。いずれの実験でも、単一種の感覚刺激では反応せず、2 種類の刺激が組み合わせられたとき感覚反応を示す細胞が少数存在した。

聴覚、視覚、体性感覚のいずれの反応も、反応を誘発しない他の感覚刺激(聴覚では光あるいは皮膚刺激、視覚では音あるいは皮膚刺激、体性感覚では、音あるいは光刺激)により変化する細胞を高い頻度で認めた。反応は増強と減弱の両方向に変化したが、いずれの感覚反応でも減弱を多く認めた。音と光刺激をペアとする実験では、1 次(オンセット)あるいは 2 次反応の反応強度、反応潜時、バーストの強度のいずれかについて、聴覚細胞の 82 %で、視覚細胞(図 2)の 85 %で、音と皮膚刺激をペアとする実験では、聴覚細胞(図 3)の 91 %、体性感覚細胞の 87 %で、光と皮膚刺激をペアとする実験では、視覚細胞の 93 %、体性感覚細胞の 79 %で変化を認めた。いずれの感覚刺激でも末梢からの感覚入力に直接誘発する 1 次反応と細胞膜特性とループ回路のシナプス入力に反復して誘発する 2 次反応があり、反応の変化は 1 次と 2 次反応で認めた。1 次、2 次反応ともに反応強度の減弱を多く認めたが、反応変化の有無と方向は 1 次と 2 次反応で乖離することがあった。また、ペアの感覚刺激を組み合わせるととき新たな反応が誘発される場合があった。更に、反応潜時が変化し、2 次反応の周期性が変化する事例を認めた。

反応が変化した細胞は、聴覚、視覚、体性

感覚細胞が分布するそれぞれの領域全体に認めた。いずれの感覚細胞でも、1 次と高次視床核に投射する 2 種類の細胞は、それぞれ、視床網様核の外側と内側部に分布する傾向を示した。2 種類の細胞で反応は概ね同じ様に変化し、軸索投射のターゲットに関連した特異な反応の変化は認められなかった。視覚細胞の音刺激による 1 次反応の強度と聴覚細胞の皮膚刺激による 1 次反応の強度の変化の度合いは、それぞれ、神経上下軸と前後軸に沿った細胞分布と相関し、異種感覚の干渉が視床網様核で構造化されている可能性が示唆された。

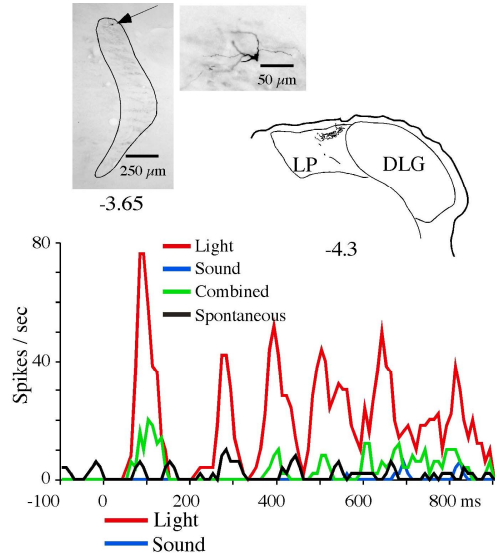


図 2 視床網様核細胞の視覚反応に対する聴覚の影響 聴覚刺激は、視覚の高次視床核(LP、後外側核)に投射する視床網様核細胞(矢印)の視覚反応を抑制した。

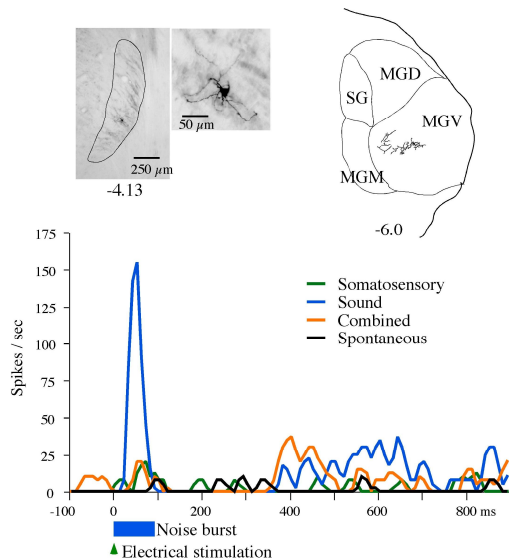


図 3 視床網様核細胞の聴覚反応に対する体性感覚の影響 体性感覚刺激で、聴覚の 1 次視床核(MGV、内側膝状体腹側亜核)に投射する視床網様核細胞の聴覚の 1 次反応が消失し、2 次反応のパターンが変化した。

以上の結果は、視床網様核で聴覚、視覚、体性感覚入力（情報）が干渉すること、異種感覚入力の干渉の影響は、異種感覚統合に関与する高次視床核のみならず、特定種（聴覚）の情報処理に機能が特化すると考えられている1次視床核にも及び得ることを示す。異種感覚の干渉の影響は、シナプス伝達の効率を上げ情報に重みを付加するバースト活動に及ぶことを示す。更に、変化が1次と2次反応に発生したことは、感覚情報処理の時間構造が異種感覚入力の干渉で変化し得ることを示唆する。視床網様核は、視床核のみならず大脳皮質細胞の活動を制御するので、視床網様核における異種感覚入力の干渉は、大脳皮質1次感覚野で近年注目される異種感覚情報の干渉にも関与し得る。視床網様核における異種感覚の干渉は、最近明らかにされた大脳皮質前頭前野及び扁桃体の視床網様核への入力と共に、感覚情報、意図、情動の重みに基づいて注意と知覚を制御する神経機構を視床網様核に構成する可能性を示唆する（図4）。

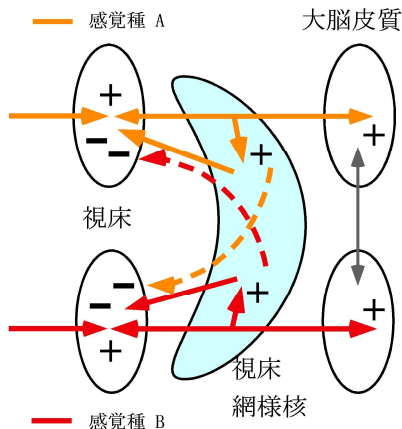


図4 視床網様核を介する異種感覚間の情報制御機構 異種感覚 A と B は、視床網様核で相互干渉し、感覚種を超えて感覚情報処理に影響し得る。

(2) 視床網様核細胞のバースト活動の特性  
 スパイク間隔が 10 ms 未満のスパイクトレインで、スパイクトレインに先行するスパイクの発生を 100 ms 以内に認めない細胞活動を視床網様核で検出し LTS (low-threshold calcium spike)バーストと推定した。  
 視覚と聴覚の1次視床核（外側膝状核と内側膝状核腹側亜核）に投射する視床網様核の細胞と2次視床核（後外側核と内側膝状核背側亜核）に投射する細胞の感覚反応及び自発活動を比較し、前者は後者に比べ、より多くのスパイクとより高い密度で構成された強いバースト活動をより高い頻度で示すことを明らかにした。更に、高次視床核に投射する視覚細胞のバースト活動の強さが2次反応で減弱し、高次視床核に投射する聴覚のバースト活動が2次反応で増強する対照的な変化を認めた。視覚と聴覚細胞のいずれにおいても、バースト活動の強さ（バーストを構

成するスパイクの数と密度）が神経前後軸に沿う細胞分布と相関した。また、視覚及び聴覚細胞の視床核への投射に神経前後軸に沿うトポグラフィがあり、神経前後軸に沿う神経軸索投射の終末領域の分布とバースト活動の強さの間に相関を認めた。

視覚、聴覚、体性感覚細胞が分布する視床網様核尾側から運動と辺縁機能の制御に関与する吻側までの全領域から細胞の自発活動を記録しバースト活動を解析した。その結果、感覚細胞が分布する領域では吻側でバースト活動が強く、運動と辺縁機能の制御に関与する領域では吻側で弱くなるバースト活動の強度の勾配の逆転を認めた。

研究結果は、シナプス伝達の効率を上げ情報に重みを付加するバースト活動が視床網様核に解剖構造的に組み込まれ、視床核で明らかにされている視床核細胞のバースト活動（対照的に、バースト活動は1次視床核で弱く、高次視床核で強い）と連関して、視床-視床網様核-大脳皮質のループ回路に特異的な2つの感覚情報処理機構を構成する可能性を示唆する。また、バースト活動の強度の勾配の逆転は、感覚機能の制御と運動あるいは辺縁機能の制御にそれぞれ関与する視床網様核領域の機能の特異性に関連した神経回路網の存在を示唆する（図5）。

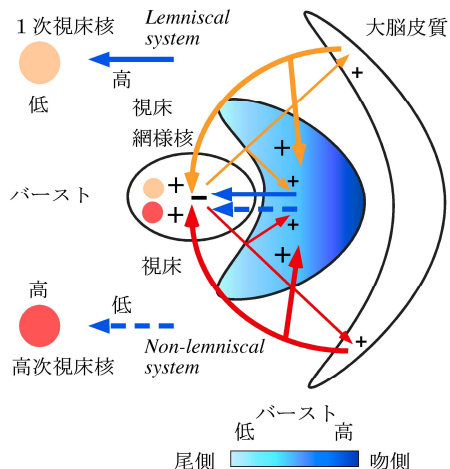


図5 視床網様核の感覚領域に組み込まれたバースト活動

(3) 聴覚視床核における体性感覚刺激による聴覚反応の変化

聴覚1次（29/44個）と高次視床核の細胞（17/22個）で、白色雑音が誘発した音反応が体性感覚刺激（後脚の電気刺激）により変化した。変化の多くは抑制であった。聴覚情報処理に特化する1次視床核に体性感覚が影響すること、1次反応だけでなく2次反応も変化することが明らかになった。更に、高次視床核（内側膝状核背側亜核、内側膝状核内側亜核、膝上状核）の聴覚細胞は1次反応で比較的強いバーストを示し体性感覚刺激でバーストの出現頻度と強度が顕著に変化することが明らかになった（図6）。

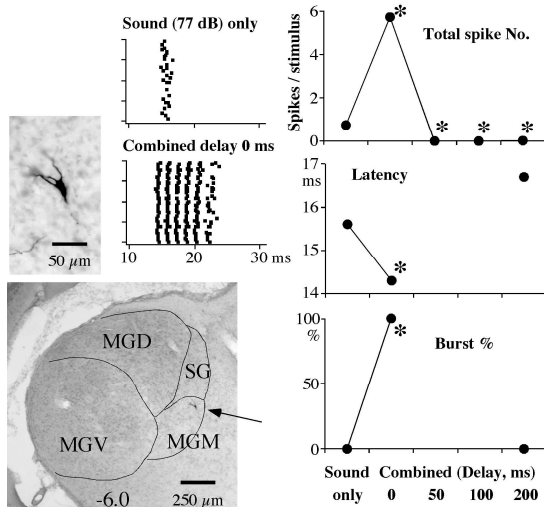


図6 体性感覚刺激による聴覚の高次視床核細胞の音反応の変化。体性感覚の同時刺激は、聴覚細胞（矢印）の単一スパイクを強いバーストに変換、反応潜時を短縮し音1次反応を増強した。他方、50-200 ms 先行した体性感覚刺激は音反応を完全に抑制した。星印:有意な変化。MGM:内側膝状核内側亜核。

聴覚皮質全体に投射する高次視床核の強いバースト活動の顕著な変化は、異種感覚情報の統合過程で高次視床核が聴覚情報処理全体に大きな影響を与える特異な神経機構の存在を示唆する。視床網様核と共に、高次及び1次視床核は異種感覚情報をダイナミックに統合する神経機構をループ回路に構成することが示唆される。

#### (4) 視床網様核聴覚セクターの求心性連絡

聴覚反応を示す視床網様核領域（聴覚セクター）にバイオサイチンを注入し、視床網様核へ投射する大脳皮質細胞と視床細胞を逆行染色し、入力源を検索した結果、聴覚セクターの中央部は、大脳皮質聴覚野と内側膝状核腹側亜核（MGV）を起源とするトノトピーに対応したトポグラフィーを伴う入力を受け、中央部周辺は、視覚、体性感覚、内臓感覚の大脳皮質領域と視床核を起源とする入力を受けることが明らかになった（図7）。

結果は、聴覚セクターが複数の亜領域から構成されていることを示した。聴覚セクターには、大脳皮質1次聴覚野（AI）と聴覚野前域（AAF）を含む大脳皮質側頭領域1（Te1）と聴覚の1次視床核（MGV、内側膝状核腹側亜核）から入力を受ける中心領域があり、中心領域の後方背側には、大脳皮質2次視覚野（Oc2LとTe2C）、聴覚と視覚情報の統合に関与する大脳皮質2次聴覚野（Te2D）及び聴覚の高次視床核（MGDとSG、内側膝状核背側亜核と膝上核）、視覚の1次（DLG、外（背）側膝状核）と高次（LP、後外側核）視床核から聴覚に加え視覚の入力を受ける領域、中心領域の前方には、大脳皮質2次体性感覚野（S2）と体性感覚の1次（VPLとVPM、後外側腹側核と後内側腹側核）と高次（後核、Po）視床核から聴覚に加え体性感覚の入力を受ける

領域、中心領域の腹側には、大脳皮質2次聴覚野（Te3V）と聴覚と体性感覚の統合に関与する聴覚の高次視床核（MGMとMZMG、内側膝状核内側亜核と内側膝状核周辺部）からおそらく体性感覚と連合した聴覚入力を受ける領域があった。更に、聴覚セクターの吻側端の底部には、聴覚と体性感覚に加え、内臓感覚情報を処理する大脳島皮質領域（GI）と視床核（VPPC、後外側核小細胞部）から内臓感覚が入力する領域が存在した。

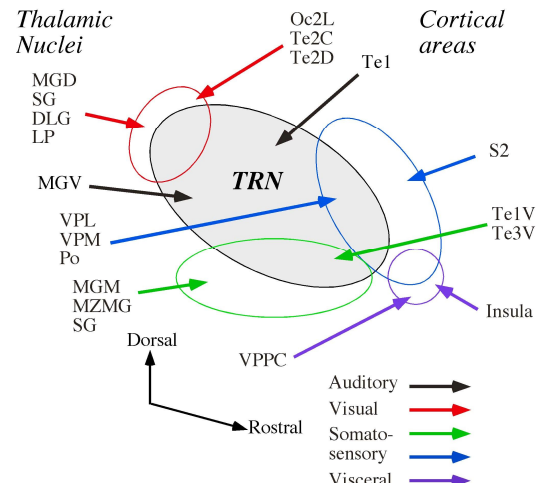


図7 視床網様核聴覚セクターの求心性連絡

視床網様核細胞間のシナプス、ギャップ結合により聴覚セクター中心部周囲に入力する聴覚以外の感覚入力がトノトピーに基づく中心部の音情報処理の制御に影響を与える可能性が示唆される。この可能性は、視床網様核の聴覚細胞の活動に視覚あるいは体性感覚が影響する（前述）の解剖基盤になり得る。

視床網様核の聴覚セクターの求心性連絡と異種感覚の干渉に関する研究結果は、聴覚システムをモデルとして、特定種の感覚情報とそれ以外の感覚情報が収束して視床の感覚情報処理を制御する機能マトリックスが視床網様核の感覚セクターに存在することを示唆する。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計11件)

- 1 Akihisa Kimura, Hiroki Imbe  
Anatomically structured burst spiking of thalamic reticular nucleus cells: implications for distinct modulations of sensory processing in lemniscal and non-lemniscal loop circuitries. European Journal of Neuroscience (2015) 41,1276-1293 査読有
- 2 Akihisa Kimura  
Diverse subthreshold cross-modal sensory interactions in the thalamic

- reticular nucleus: implications for new pathways of cross-modal attentional gating function.  
European Journal of Neuroscience (2014) 39, 1405-1418 査読有
- 3 木村晃久  
網様核の機能  
Clinical Neuroscience (2013) 31, 46-48
  - 4 Akihisa Kimura, Isao Yokoi, Hiroki Imbe, Tomohiro Donishi, Yoshiki Kaneoke  
Distinctions in burst spiking between thalamic reticular nucleus cells projecting to the dorsal lateral geniculate and lateral posterior nuclei in anesthetized rat.  
Neuroscience (2012) 226, 208-226 査読有
  - 5 Akihisa Kimura, Isao Yokoi, Hiroki Imbe, Tomohiro Donishi, Yoshiki Kaneoke  
Auditory thalamic reticular nucleus of the rat: anatomical nodes for modulation of auditory and cross-modal sensory processing in the loop connectivity between the cortex and thalamus.  
Journal of Comparative Neurology (2012) 520, 1457-1480 査読有
  - 6 木村晃久  
内側膝状体ニューロンの特性  
Clinical Neuroscience (2011) 29, 1308-1400
- [学会発表](計 19 件)
- 1 木村晃久、井辺弘樹  
視床網様核における視覚入力と体性感覚入力の干渉:異種感覚間で生じる注意と知覚の相互修飾のための神経基盤  
第 38 回日本神経科学大会  
2015 年 7 月 28-31 日 神戸
  - 2 木村晃久、井辺弘樹  
視床網様核で解剖学的に構造化された細胞バースト活動:神経前後軸に沿って視床-大脳皮質ループ回路に展開する新たな神経機構の可能性  
第 92 回日本生理学会大会  
2015 年 3 月 21-23 日 神戸
  - 3 Akihisa Kimura, Hiroki Imbe  
Cross-modal sensory interactions in the thalamic reticular nucleus: a neural basis for cross-modal modulation of attention and perception  
Society for Neuroscience Meeting 2014  
2014 年 11 月 15-19 日 ワシントン
  - 4 木村晃久、井辺弘樹  
視床網様核における聴覚と体性感覚入力の干渉:異種感覚間で生じる注意と知覚の相互修飾のための神経基盤  
第 37 回日本神経科学大会  
2014 年 9 月 11-13 日 横浜
  - 5 木村晃久、井辺弘樹、堂西倫弘、金桶吉起  
1 次と高次視床核に投射する視床網様核の聴覚細胞で相違するバースト活動  
第 91 回日本生理学会大会  
2014 年 3 月 16-18 日 鹿児島
  - 6 木村晃久、堂西倫弘、井辺弘樹、横井功、金桶吉起  
視床網様核における視覚入力と聴覚入力の多様な干渉:異種感覚間で生じる注意の相互制御と知覚の相互修飾のための神経基盤  
第 36 回日本神経科学大会  
2013 年 6 月 20-23 日 京都
  - 7 木村晃久、井辺弘樹、堂西倫弘、横井功、金桶吉起  
視覚視床核に投射する視床網様核細胞のバースト発射の様態は解剖学的構造に組み込まれている  
第 90 回日本生理学会大会  
2013 年 3 月 27-29 日 東京
  - 8 木村晃久、堂西倫弘、井辺弘樹、横井功、金桶吉起  
聴覚視床網様核の求心性連絡:聴覚と異種感覚間の情報処理制御のための解剖学的基盤  
第 35 回日本神経科学大会  
2012 年 9 月 18-21 日 名古屋
  - 9 木村晃久  
聴皮質の皮質間連絡と視床皮質間連絡(シンポジウム:聴皮質研究の最前線)  
第 89 回日本生理学会大会  
2012 年 3 月 29-31 日 松本
  - 10 木村晃久、堂西倫弘、井辺弘樹、金桶吉起  
視床網様核における聴覚入力と視覚入力の干渉:異種感覚間で注意を相互制御する神経機構  
第 34 回日本神経科学大会  
2011 年 9 月 17 日 横浜
6. 研究組織  
(1)研究代表者  
木村晃久(KIMURA AKIHISA)  
和歌山県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号:20225022